

B21

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 44 05 375 A 1

51 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
B 01 L 3/00

21 Aktenzeichen: P 44 05 375.4  
22 Anmeldetag: 19. 2. 94  
43 Offenlegungstag: 24. 8. 95

DE 44 05 375 A 1

71 Anmelder:  
Dr. Fritz Nerbe Nachfolger Jürgen Nerbe oHG, 21423  
Winsen, DE

74 Vertreter:  
Schaefer, K., Dipl.-Phys.; Emmel, T., Dipl.-Biol.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 22043 Hamburg

72 Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

8

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Mikrotiterplatte

57 Eine Mikrotiterplatte mit mindestens einem Probenbehälter und mit einem Deckel, der auf die Mikrotiterplatte aufgesetzt die Behälteröffnungen abdeckt, wobei Mikrotiterplatte und Deckel aus transparentem Material hergestellt sind, ist dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel mit nach unten weisenden Ansätzen versehen ist, deren freies Ende eine plane Abschlußfläche aufweist und die so auf dem Deckel angeordnet und ausgebildet sind, daß bei aufgesetztem Deckel jeder Ansatz einem Behälter zugeordnet ist und weiterhin zumindest bei vollständig auf die Platte abgesenktem Deckel jeder Ansatz mit seinem freien Ende bis mindestens zu der Öffnung des zugeordneten Behälters reicht.

DE 44 05 375 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen  
BUNDESDRUCKEREI 06. 95 508 034/212

9/27

Die Erfindung bezieht sich auf eine Mikrotiterplatte nach dem Oberbegriff des Anspruches 1.

Gattungsgemäße Mikrotiterplatten werden heutzutage im großen Umfang im Laborbereich zu z. B. serologischen, immunologischen oder auch virologischen Reihenuntersuchungen eingesetzt. Sie weisen mindestens einen, in der Regel jedoch eine Vielzahl von Probenbehältern auf, in denen die unterschiedlichsten Reaktionen durchgeführt werden können. Bei herkömmlichen Mikrotiterplatten ist der Abstand der Probenbehälter zueinander genormt, so daß mehrere Probenbehälter gleichzeitig mit einer handelsüblichen Mehrkanalpipette beschickt werden können. Zur Wahrung der Sterilität und auch zum Schutz vor Austrocknung bei Aufbewahrung in z. B. einem Brutschrank sind die Platten mit einem abnehmbaren Deckel verschlossen.

Die Auswertung der in den Mikrotiterplatten durchgeführten Untersuchungen kann in Abhängigkeit von der Art der Aufgabenstellung auf vielfältige Weise erfolgen. So gibt es z. B. spezielle Photometer, in die die Platten insgesamt eingesetzt werden, und die dann z. B. die Trübung oder eine Färbung in den einzelnen Probenbehältern messen. Handelt es sich z. B. um einen RIA-Ansatz, so erfolgt die Auswertung in einem ebenfalls speziell auf Mikrotiterplatten angepaßten  $\beta$ -Counter etc.

Einen Spezialfall stellt die Auswertung virologischer Untersuchungen dar. Bei solchen Untersuchungen werden in der Regel Zellkulturen in speziell ausgerüsteten Mikrotiterplatten mit sogenannter TC-Qualität (Tissue Culture) kultiviert. In derartigen Platten wachsen die Zellkulturen, z. B. Verozellen oder Fibroblasten, in einer Schicht (Monolayer) auf dem Bodenbereich der Probenbehälter. Untersucht werden soll z. B. der Grad der durch Virusinfektion oder durch antivirale Substanzen hervorgerufenen Zellschädigung. Hierzu ist in der Regel eine morphologische Analyse der Zellkulturen erforderlich, da die in Abhängigkeit von der Schädigung auftretende Formveränderung der Zellen erkannt werden muß. Eine solche Auswertung kann nur mittels Mikroskopie erfolgen. Da es sich um ungefärbte Präparate handelt, wird man zur Auswertung vorzugsweise die Phasenkontrastmikroskopie einsetzen.

Die Beobachtung der am Probenbehälterboden adhären Zellen mit insbesondere einem Phasenkontrastmikroskop bereitet jedoch aus folgenden Gründen Schwierigkeiten. Wie zuvor bereits erwähnt, sind die Probenbehälter mit Flüssigkeit gefüllt, z. B. Nährlösung. Die Flüssigkeitsoberfläche ist aufgrund des geringen Durchmessers der Probenbehälter nicht plan, sondern bildet vielmehr einen Meniskus aus. Die meniskusförmige Oberfläche wirkt wie eine optische Linse, die verhindert, daß die Ringblende in der Phasenplättchenebene abgebildet wird. Die Zusammenwirkung von Ringblende und Phasenplättchen ist die Voraussetzung für die Kontrastwirkung einer Phasenkontrasteinrichtung. Eine befriedigende Untersuchung von Zellen in Mikrotiterplatten mit dem Phasenkontrastmikroskop ist bisher nicht möglich.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Mikrotiterplatte bereitzustellen, die sich problemlos mittels spezieller mikroskopischer Verfahren, insbesondere mittels Phasenkontrastmikroskopie auswerten läßt.

Gelöst wird diese Aufgabe mit einer Mikrotiterplatte, die die kennzeichnenden Merkmale des Anspruches 1 aufweist.

Danach ist vorgesehen, daß der die Probenbehälter der Mikrotiterplatte abdeckende Deckel mit nach unten weisenden Ansätzen versehen ist, deren freies Ende eine plane Abschlußfläche aufweist. Die Ansätze sind so auf dem Deckel angeordnet und ausgebildet, daß bei aufgesetztem Deckel jedem Ansatz ein Behälter zugeordnet ist. Bei vollständig auf die Platte abgesenktem Deckel reicht jeder Ansatz mit seinem freien Ende bis mindestens zu der Öffnung des zugeordneten Behälters.

Bei vollständig auf die Platte abgesenktem Deckel geraten die planen Abschlußflächen der Ansätze in schlüssigen Kontakt mit der Flüssigkeitsoberfläche (in entsprechend gefüllten Probenbehältern) und der störende Meniskus an der Flüssigkeitsoberfläche wird beseitigt. Da der Übergang zwischen Deckelansatz und Flüssigkeitsoberfläche erfindungsgemäß mit planen Kontaktflächen erfolgt, können die Probenbehälter der erfindungsgemäßen Mikrotiterplatte nun ohne weiteres mit dem Phasenkontrastmikroskop untersucht werden. Es versteht sich, daß der Deckel und insbesondere die Ansätze aus transparentem Material hergestellt sind.

Vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Mikrotiterplatte sind in den Ansprüchen 2 bis 14 beschrieben.

So sieht eine vorteilhafte Ausgestaltung gemäß Anspruch 2 vor, daß jede Behälteröffnung von seitlichen flüssigkeitsdichten Wänden umgeben ist, die jeweils einen nach oben offenen Raum begrenzen. Dieser Raum hat einen im Vergleich zu der Behälteröffnung größeren Querschnitt. Er dient sozusagen als Überlauf für Probenflüssigkeit, die möglicherweise aus den Probenbehältern austritt, wenn der Deckel mit seinen Ansätzen auf die Behälteröffnung aufgesetzt bzw. sogar in die Behälter eingeführt wird. Die seitlich die Behälteröffnung umgebenden Wände sollen sicherstellen, daß austretende Flüssigkeit nicht in benachbarte Behälter gelangt und dort eine ungewollte Kontamination verursacht.

In diesem Zusammenhang sieht eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung gemäß Anspruch 3 vor, daß der von den seitlichen Wänden begrenzte Raum sich ausgehend von den Behälteröffnungen nach oben hin erweitert. Diese Ausgestaltung trägt der Tatsache Rechnung, daß der mit den Ansätzen versehene Deckel in der Regel nur während des Mikroskopievorganges vollständig auf die Platte abgesenkt wird. Zwischen den Mikroskopievorgängen wird der Deckel etwas angehoben bzw. sogar durch einen herkömmlichen Deckel ohne nach unten weisende Ansätze ausgetauscht, um eine Belüftung der Probenbehälter zu gewährleisten. Die vorteilhafte Ausgestaltung gemäß Anspruch 3 stellt in diesem Zusammenhang sicher, daß die durch die Ansätze in den Raum verdrängte Flüssigkeit beim Anheben des Deckels wieder in die Probenbehälter zurücklaufen kann. Auf diese Weise kann das Probenvolumen konstant gehalten werden.

Es existieren zur Zeit im wesentlichen zwei unterschiedliche Typen von Mikrotiterplatten. Die beiden Typen unterscheiden sich in der Anordnung der Probenbehälter an der sie aufnehmenden Trägerfläche. Bei dem einen Typ Platte schließen die Behälteröffnungen plan mit dieser Trägerfläche ab. Die Behälter hängen also von der Trägerfläche gehalten nach unten. Bei dem anderen Typ Platte sind die Probenbehälter mit ihren Böden mit der Trägerfläche verbunden und stehen nach oben hin frei über. Beide Typen von Mikrotiterplatten (und auch Zwischentypen) können bei der Verwirklichung der Erfindung und ihrer Ausgestaltungen zugrunde

degelegt werden.

Vorteilhafterweise wird jedoch gemäß Anspruch 4 der zuletzt genannte Typ von Mikrotiterplatte verwendet, bei dem mindestens ein Teil der Behälter mit ihren an die Öffnung angrenzenden Bereichen frei übersteht. Vorteilhaft an dieser Ausgestaltung ist, daß bei Verwendung derartiger Platten jeder der Probenbehälter (zumindest teilweise) von einem freien Raum umgeben ist. In diesen freien Raum kann über den Rand des Probenbehälters austretende Flüssigkeit abfließen. Zumindest bei vorsichtiger Handhabung läßt sich der erfindungsgemäße mit Ansätzen versehene Deckel auf die Platte absenken, ohne daß dabei zwangsläufig (wie bei dem anderen beschriebenen Typ Platte) austretende Flüssigkeit in benachbarte Probenbehälter fließt. Allerdings ist es auch hier angebracht, die Behälteröffnungen nach oben hin mit seitlichen Wänden zu umgeben, um jedes Risiko einer Kreuzkontamination z. B. durch Spritzer etc. zu vermeiden. In diesem Zusammenhang kann gemäß Anspruch 5 weiterhin vorgesehen sein, daß die seitlichen Wände ebenfalls von der Trägerfläche (auf der auch die Behälter angeordnet sind) ausgehen. Diese Ausgestaltung dürfte insbesondere fertigungstechnisch besonders leicht zu verwirklichen sein.

Wie oben bereits angesprochen, weisen herkömmliche Mikrotiterplatten eine Vielzahl von Probenbehältern auf, die jeweils in parallelen Reihen angeordnet sind. Gängigerweise sind 96 Probenbehälter vorgesehen, die in 12 Reihen à 8 Behältern angeordnet sind. Für derartige Platten (unabhängig von dem Typ der oben angesprochenen Mikrotiterplatten) sieht Anspruch 6 nun in vorteilhafter Weise vor, daß die seitlichen, jede Behälteröffnung umgebenden Wände durch gitterartig angeordnete parallel und senkrecht zu den Behälterreihen verlaufende Stege gebildet sind. Eine derartige Ausgestaltung ist ebenfalls in fertigungstechnischer Hinsicht besonders einfach zu verwirklichen und ermöglicht weiterhin eine optimale Ausnutzung des zur Verfügung stehenden Raums.

Sinn der seitlichen Wände ist die Ausbildung eines die Behälteröffnung umgebenden Raumes, der als Überlauf für eventuell aus den Behältern austretende Flüssigkeit bei Absenkung der Ansätze dient. Es versteht sich jedoch, daß bei vorsichtiger Handhabung und entsprechender Ausbildung der Probenbehälter bzw. der Ansätze auf derartige Seitenwände auch verzichtet werden kann. In diesem Zusammenhang schlägt eine vorteilhafte Ausgestaltung gemäß Anspruch 7 vor, daß Ansatz und die Behälter in ihren Abmessungen so ausgestaltet sind, daß sich der Ansatz mit seinem freien Ende in die Behälter hinein absenken läßt. Bei vorsichtiger Absenkung des die Ansätze tragenden Deckels und entsprechender Füllung der Probenbehälter kann man z. B. sicherstellen, daß die von den Ansätzen verdrängte Flüssigkeit nicht über den Rand der Behälter austritt. Eine derartige Ausgestaltung ist mit minimalem Aufwand zu verwirklichen (es muß lediglich ein Deckel mit entsprechend dimensionierten Ansätzen bereitgestellt werden, die in z. B. sich nach oben hin erweiternde Probenbehälter eintauchen), hat allerdings den Nachteil, daß ihre Handhabung große Geschicklichkeit verlangt.

Vorzuziehen ist daher eine Ausgestaltung gemäß Anspruch 8. Bei dieser Ausgestaltung sind seitliche, die Behälteröffnungen umgebende Wände vorhanden, und der Ansatz ist so dimensioniert, daß seine plane Abschlußfläche mindestens den Behälteröffnungsquerschnitt bei abgesenktem Deckel abdeckt. Der Ansatz setzt also mit seinem freien Ende auf die Behälteröff-

nung auf. Diese Ausgestaltung hat den Vorteil, daß auf diese Weise die größtmögliche optische Kontaktfläche zwischen Flüssigkeit und Ansatz, also ein optimales Sichtfeld für die Mikroskopie bereitgestellt wird.

Bei der erfindungsgemäßen Mikrotiterplatte stellt sich ein weiteres, zuvor bereits angesprochenes Problem. Solange der Deckel abgesenkt ist und damit die Ansätze in Kontakt mit der Flüssigkeitsoberfläche sind, kommt es nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Probenbehälter. Zwischen den Mikroskopiervorgängen ist es daher erforderlich, die Ansätze außer Kontakt mit der Probenflüssigkeit zu bringen. Dies kann z. B. dadurch geschehen, daß der mit den Ansätzen versehene Deckel abgenommen und ein herkömmlicher ansatzfreier Deckel aufgesetzt wird. Nachteilig an dieser Möglichkeit ist allerdings der relativ hohe Materialaufwand. Aus Sterilitätsgründen wird es vermutlich erforderlich sein, für jeden Mikroskopiervorgang einen neuen, sterilen, mit Ansätzen versehenen Deckel einzusetzen. Da in einem üblichen Versuchszeitraum von z. B. einer Woche ca. siebenmal mikroskopiert wird, hieße das im Extremfall, daß pro Platte und Versuch sieben Deckel verbraucht werden.

Diesem Problem kann mit einer Ausgestaltung gemäß Anspruch 9 begegnet werden. Danach ist vorgesehen, daß der mit den Ansätzen versehene Deckel gemäß Anspruch 9 in unterschiedlichen Höhenpositionen arretierbar auf der Platte anordenbar ist. Der Deckel kann z. B. eine Mikroskopierposition einnehmen, bei der seine Ansätze in Kontakt mit den Flüssigkeitsoberflächen sind. In einer weiteren, Belüftungsposition, ist der Deckel etwas angehoben, und die Ansätze reichen nicht mehr in die Flüssigkeit. Diese Ausgestaltung hat gegenüber der zuvor besprochenen den Vorteil, daß sie relativ einfach, im einfachsten Fall durch eine Klemmverbindung oder Rastenverbindung zwischen Deckel und Platte, zu verwirklichen ist.

Im Hinblick auf die erforderliche Belüftung der Probenbehälter kann man aber auch gemäß Anspruch 10 vorsehen, daß die obere Öffnung des jede Behälteröffnung umgebenden Raumes mit einer mit den oberen Rändern der Seitenwände flüssigkeitsdicht verbundenen, transparenten, gasdurchlässigen Folie verschlossen ist. Die eingesetzte Folie ist hochelastisch und selbstschließend durchstechbar. Während der Aufbewahrung z. B. im Brutschrank ist die Platte lediglich mit der Folie verschlossen. Eine ausreichende Belüftung ist gewährleistet, da die Folie gasdurchlässig ist. Das Befüllen der Probenbehälter kann mittels einer Kanüle geschehen, die durch die Folie eingestochen wird. Nach Herausziehen der Kanüle verschließt die Folie die Durchtrittsstelle automatisch. Soll nun mikroskopiert werden, so wird ein mit Ansätzen versehener Deckel aufgesetzt. Die Folie ist so elastisch, daß sie zusammen mit den Ansätzen auf die Flüssigkeitsoberfläche abgesenkt werden kann. Nach Abnehmen des Deckels nimmt die Folie wieder ihre Ausgangsform an. Eine Folie mit den erforderlichen Eigenschaften läßt sich z. B. auf Basis eines thermoplastischen Elastomers herstellen. Die Ausgestaltung hat den Vorteil, daß die Belüftung in allen Behältern gleichmäßig erfolgt und daß nicht zwangsläufig mit einem sterilen erfindungsgemäßen Deckel mikroskopiert werden muß, d. h. es können sogar mehrere mit der angesprochenen Folie verschlossene Platten mit ein und demselben Deckel nacheinander ausgewertet werden.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung ist gemäß Anspruch 11 vorgesehen, daß die Behälter der Mi-

krotiterplatte aus einem Kunststoff mit TC-Qualität (tissue culture) hergestellt sind. In derartig ausgerüsteten Behältern adhären z. B. Fibroblasten, insbesondere im Bodenbereich und wachsen dort als sogenannte Monolayerkulturen. Monolayerkulturen lassen sich im Vergleich zu z. B. nicht adhären Zellen morphologisch besonders gut mit Phasenkontrast untersuchen.

In diesem Zusammenhang ist es weiterhin vorteilhaft, wenn, wie in Anspruch 12 vorgesehen, der Bodenbereich der Behälter plan ausgebildet ist. Die auf einem planar Boden gewachsenen Monolayerkulturen befinden sich gegenüber dem Mikroskop im wesentlichen in einer optischen Ebene, was eine Auswertung der gesamten Kultur ohne oder nur mit geringfügiger Nachfokussierung ermöglicht.

Gemäß Anspruch 13 ist schließlich vorgesehen, daß der Deckel aus hydrophobem Material hergestellt ist. Auf diese Weise soll die Ausbildung von Kriechwasser verhindert werden und damit die Gefahr der Kontamination zwischen benachbarten Behältern weiter herabgesetzt werden.

Die Erfindung soll im folgenden anhand mehrerer Abbildungen, die unterschiedliche Ausführungsbeispiele zeigen, näher erläutert werden.

Fig. 1 zeigt einen Längsschnitt durch ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Mikrotiterplatte, bei der die Probenbehälter nach oben freistehend ausgebildet sind.

Fig. 2 zeigt ebenfalls im Längsschnitt ein weiteres Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Mikrotiterplatte, bei der die Probenbehälter nach oben hin in einen sich trichterförmig erweiternden Raum münden.

Fig. 3 schließlich zeigt ein letztes Ausführungsbeispiel, bei dem die Mikrotiterplatte mit einer hochelastischen transparenten Folie verschlossen ist.

Fig. 1 zeigt eine Mikrotiterplatte 10 mit einem Deckel 11. Die Abbildung ist in zwei Unterabbildungen aufgeteilt. Im linken Teil der Abbildung ist der Deckel 11 nicht vollständig auf die Platte 10 abgesenkt. Dies entspricht der zuvor erläuterten Belüftungsposition. Der rechte Teil stellt dagegen die Mikroskopierposition dar, bei der der Deckel 11 vollständig auf die Platte 10 abgesenkt ist.

Die Mikrotiterplatte 10 weist eine Reihe von Probenbehältern 12 auf, die randvoll mit Flüssigkeit 14 gefüllt sind. Im linken Teil der Abbildung erkennt man, daß die Flüssigkeit 14 eine konkav ausgewölbte Oberfläche 15 aufweist. Bei nicht randvoll gefüllten Probenbehältern ist davon auszugehen, daß die Flüssigkeit eine nach unten eingewölbte Oberfläche 16 aufweist. In beiden Fällen stört die Wölbung der Oberflächen 15 oder 16 die Mikroskopie.

Jeder Probenbehälter 12 ist von querverlaufenden Seitenwänden 17 und längsverlaufenden Seitenwänden 18 umgeben. Die Seitenwände 17 und 18 begrenzen jeweils einen Raum 19, der nach oben hin über die Öffnungen 20 der Behälter 12 übersteht. Der Deckel 11 seinerseits ist mit nach unten weisenden Ansätzen 21 versehen, die ein plan ausgebildetes freies Ende 22 aufweisen.

Wird nun, wie im rechten Teil der Abbildung dargestellt, der Deckel 11 auf die Platte 10 abgesenkt, so geraten die freien Enden 22 der Ansätze 21 in schlüssigen Kontakt mit der Flüssigkeitsoberfläche 15, wobei die Probenbehälter gegebenenfalls vorher aufgefüllt werden müssen. Der Probenbehälter 12, insbesondere sein Bodenbereich 23 kann nun problemlos durch den Deckel 11 und den Ansatz 21 mit einem Mikroskop, insbesondere einem Phasenkontrastmikroskop unter-

sucht werden. Es versteht sich, daß der Deckel 11 und der Ansatz 21 aus transparentem Material hergestellt sein müssen.

Beim Absenken des Deckels 11 verdrängte Flüssigkeit 14 fließt über die Behälteröffnung 20 ab und sammelt sich am Boden des Raumes 19. Eine Kontaminationsgefahr benachbarter Probenbehälter besteht nicht.

Fig. 2 zeigt in ähnlicher Darstellung wie Fig. 1 ein weiteres Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Mikrotiterplatte 30 mit Deckel 31, einmal in der Belüftungsposition (linker Bereich der Abbildung) und einmal in der Mikroskopierposition (rechter Bereich der Abbildung).

Bei dem hier gezeigten Typ von Mikrotiterplatte sind Probenbehälter 32 vorgesehen, die frei nach unten hängen. Dieser Typ Platte unterscheidet sich also von dem in Fig. 1 dargestellten, bei dem die Probenbehälter in ihrem Bodenbereich gehalten sind und nach oben hin überstehen. Wie zuvor bereits mehrfach ausgeführt, kann die Erfindung mit unterschiedlichen Typen von Mikrotiterplatten umgesetzt werden. Dies soll mit der Darstellung der unterschiedlichen Platten in den Fig. 1 und 2 deutlich gemacht werden.

Die in Fig. 2 dargestellten Probenbehälter 32 sind mit Flüssigkeit 33 gefüllt und nach oben hin von quer verlaufenden Seitenwänden 34 und längsverlaufenden Seitenwänden 35 umgeben, die einen trichterförmigen Raum 36 begrenzen. Der Deckel 31 ist (genau wie in Fig. 1) mit nach unten weisenden Ansätzen 37 versehen, die ein planares freies Ende 38 aufweisen. Im linken Teil der Abbildung sind die Ansätze außer Kontakt mit der Flüssigkeit 33. Im rechten Teil der Abbildung ist der Deckel 31 abgesenkt und die planar freien Enden 38 sind in schlüssigem Kontakt mit der Flüssigkeit 33. Die beim Absenken des Deckels verdrängte Flüssigkeit tritt dabei in den Raum 36 ein. Auch hier fängt der durch die Seitenwände 34 und 35 begrenzte Raum 36, die durch die Ansätze 37 verdrängte Flüssigkeit 33 auf. Eine Kontamination zwischen benachbarten Probenbehältern 32 wird damit verhindert. Ein besonderer Vorteil des in Fig. 2 dargestellten Ausführungsbeispiels besteht allerdings darin, daß, wenn der Deckel 31 nach dem Mikroskopievorgang wieder in die Belüftungsposition angehoben wird, die verdrängte Flüssigkeit 33 wieder in den Probenbehälter 32 zurücklaufen kann. Auf diese Weise kann das Probenvolumen konstant gehalten werden.

Fig. 3 zeigt wiederum eine Mikrotiterplatte 40 mit Deckel 41. In dieser Abbildung sind allerdings drei Relationen des Deckels 41 zur Platte 40 dargestellt.

Die Platte 40 weist eine Reihe von Probenbehältern 42 auf, die mit Flüssigkeit 43 gefüllt sind. Auch hier sind längsverlaufende Wände 44 und querverlaufende Wände 45 vorgesehen, die einen sich nach oben hin an die Behälter 43 anschließenden Raum 46 begrenzen. Die Besonderheit an diesem Ausführungsbeispiel besteht darin, daß die Räume 46 nach oben hin mit einer Folie 47 verschlossen sind. Die Folie 47 ist hochelastisch, transparent und gasdurchlässig. Sie kann weiterhin mit einer Kanüle durchstoßen werden, wobei sich nach Wiederausziehen der Kanüle die Durchtrittsstelle automatisch verschließt.

In der Abbildung ist in drei Schritten das Aufsetzen des Deckels 41 auf die Platte 40 dargestellt. Der Deckel 41 ist mit Ansätzen 48 versehen, deren freie Enden 49 plan ausgebildet sind. Im linken Teil der Abbildung befinden sich die freien Enden 49 noch etwas oberhalb der Folie 47. Im mittleren Teil der Abbildung ist der Deckel

41 weiter abgesenkt worden. Die Ansätze 48 sind mit ihren freien Enden 49 in Kontakt mit der Folie 47 gekommen und haben diese nach unten ausgedehnt. Im rechten Teil der Abbildung schließlich befindet sich der Deckel 41 in Mikroskopierposition. In dieser Position drücken die Ansätze 48 mit ihren freien Enden 49 die Folie 47 auf die Flüssigkeit 43, wodurch ein schlüssiger Kontakt hergestellt wird. Da der Ansatz 48 und auch die Folie 47 transparent sind, ist eine mikroskopische Untersuchung der Probenbehälter 42 ohne weiteres möglich. Die Vorteile dieses Ausführungsbeispiels wurden bereits zuvor erläutert. Es soll an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden.

#### Patentansprüche

1. Mikrotiterplatte mit mindestens einem Probenbehälter und mit einem Deckel, der auf die Mikrotiterplatte aufgesetzt die Behälteröffnungen abdeckt, wobei Mikrotiterplatte und Deckel aus transparentem Material hergestellt sind, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel (11, 31, 41) mit nach unten weisenden Ansätzen (21, 37, 48) versehen ist, deren freies Ende (22, 38, 49) eine plane Abschlußfläche aufweist und die so auf dem Deckel (11, 31, 41) angeordnet und ausgebildet sind, daß bei aufgesetztem Deckel (11, 31, 41) jeder Ansatz (21, 37, 48) einem Behälter (12, 32, 42) zugeordnet ist und weiterhin zumindest bei vollständig auf die Platte (10, 30, 40) abgesenktem Deckel (11, 31, 41) jeder Ansatz (21, 37, 48) mit seinem freien Ende (22, 38, 49) bis mindestens zu der Öffnung (20) des zugeordneten Behälters (12, 32, 42) reicht.
2. Mikrotiterplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Platte (10, 30, 40) jede Behälteröffnung seitlich umgebende, flüssigkeitsdichte Wände (17, 18; 34, 35; 44, 45) ausgebildet sind, die jeweils einen nach oben offenen Raum (19, 36, 46) mit im Vergleich zu der Behälteröffnung größerem Querschnitt begrenzen.
3. Mikrotiterplatte nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich der von den seitlichen Wänden (34, 35) begrenzte Raum (36) von den Behälteröffnungen nach oben hin erweitert.
4. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Teil der Behälter (12) so auf der Platte (10) angeordnet ist, daß sie mit ihren an die Öffnung (20) angrenzenden Bereichen frei überstehen.
5. Mikrotiterplatte nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die seitlichen Wände (17, 18) auch den überstehenden Bereich der Behälter (12) umgeben.
6. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 2 bis 5, die mit einer Vielzahl von in parallelen Reihen angeordneten Behältern versehen ist, dadurch gekennzeichnet, daß die auf ihr ausgebildeten seitlichen, jede Behälteröffnung umgebenden Wände durch gitterartig angeordnete parallel und senkrecht zu den Behälterreihen verlaufende Stege gebildet sind.
7. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Ansatz und die Behälter in ihren Abmessungen so ausgestaltet sind, daß zumindest bei vollständig auf die Platte abgesenktem Deckel der Ansatz mit seinem freien Ende in die Behälter hineinreicht.
8. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 2 bis

6, dadurch gekennzeichnet, daß die am freien Ende (22) des Ansatzes (21) ausgebildete plane Abschlußfläche mindestens den Behälteröffnungsquerschnitt abdeckt und bei aufgesetztem und vollständig abgesenktem Deckel (11) auf der Behälteröffnung (20) aufsetzt.

9. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel (11, 31) in unterschiedlichen Höhenpositionen arretierbar auf der Platte (10, 30) anordenbar ist.

10. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 2 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß die obere Öffnung des jede Behälteröffnung umgebenden Raumes (36) mit einer mit den oberen Rändern der Seitenwände (44, 45) flüssigkeitsdicht verbundenen, transparenten, gasdurchlässigen Folie (47) verschlossen ist, die weiterhin hochelastisch und selbstschließend durchstechbar ist.

11. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einem Kunststoff mit TC-Qualität hergestellt ist.

12. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Behälter (12, 32, 42) eine plane Bodenfläche (23) aufweisen.

13. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel aus hydrophobem Material hergestellt ist.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

BEST AVAILABLE COPY

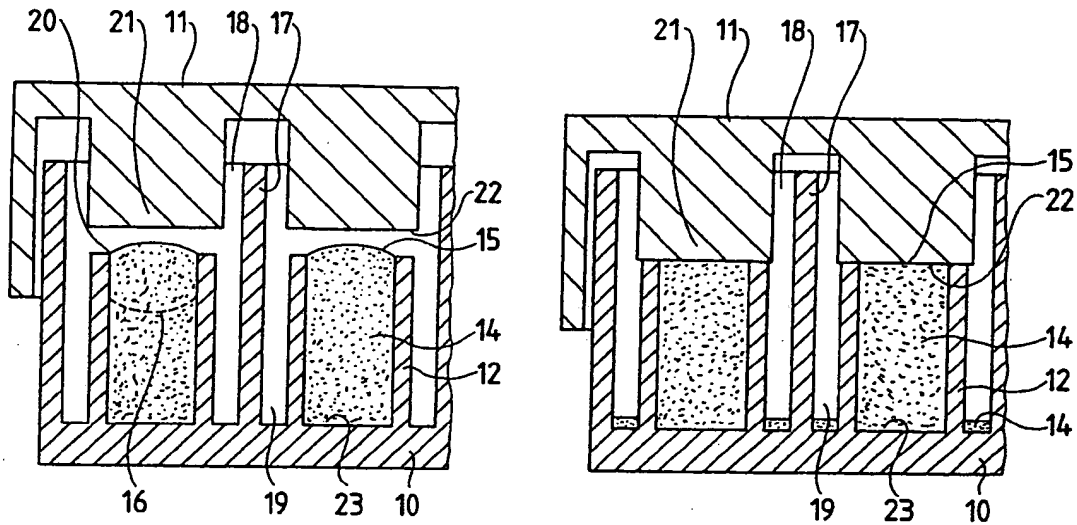


Fig. 1

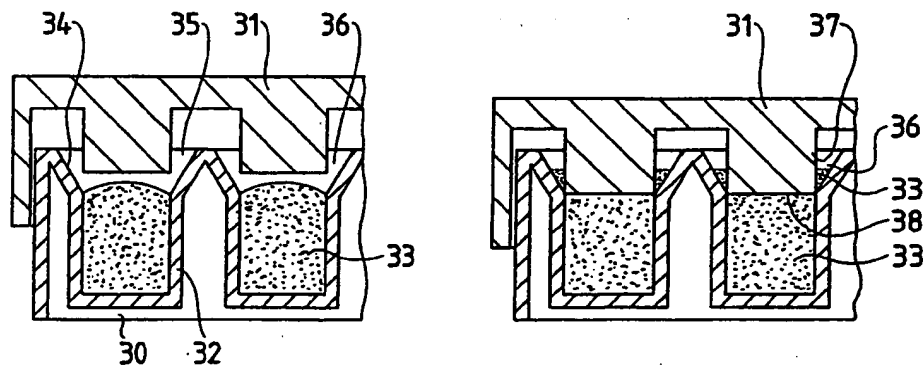


Fig. 2

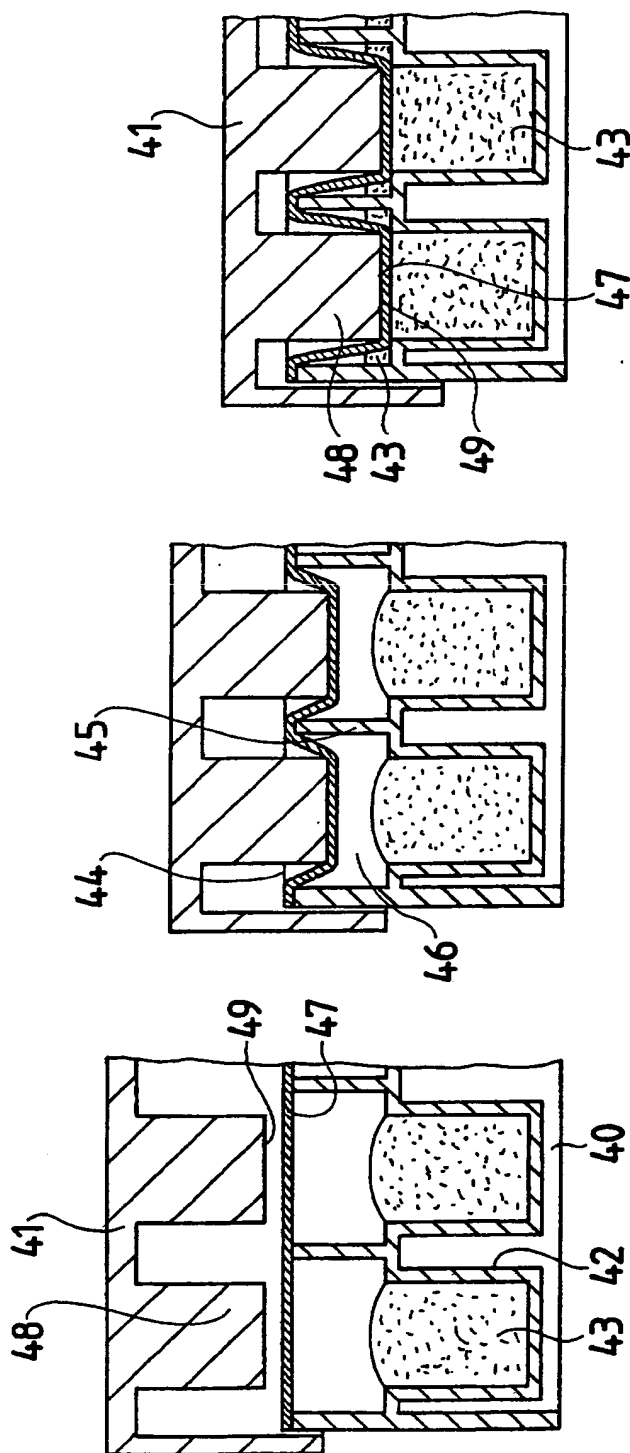


Fig. 3